

10/566413



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO

IAP20 Res. IAP/20 30 JAN 2006



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301922, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 8 de Agosto de 2003.

Madrid, 6 de Julio de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

200301922

03 AGO -8 -9 23

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN

CÓDIGO

MADRID

28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MOD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED.

MODALID

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DNI/CIF

CNAE

PYME

LABORATORIOS VITA, S. A.

ESPAÑOLA

ES

A08040099

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Av. Barcelona, 69

LOCALIDAD SANT JOAN DESPI

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 08970

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

PUIG

HERBERA ESPINAL

DALMASES BARJOAN

SALVADOR

REYES

PERE

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ES

ES

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAIS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 18

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 13

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colgado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepr.es

www.oepr.es

C/ PANAMÁ, 1 - 28071 MADRID

100.3001 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

200301922

FECHA DE PRESENTACIÓN

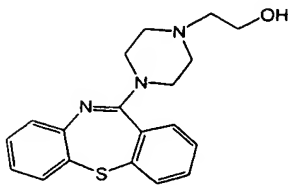
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

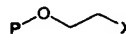
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de la quetiapina por reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III), donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, opcionalmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho procedimiento permite la obtención de la quetiapina con un elevado grado de pureza en condiciones suaves de temperatura, cortos tiempos de reacción y evita el uso de disolventes tóxicos.

GRÁFICO



(II)



(III)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
200301922

(31) NÚMERO (32) FECHA (33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(71) SOLICITANTE(S)
LABORATORIOS VITA, S. A.

DOMICLIO Av. Barcelona, 69
SANT JOAN DESPI, BARCELONA, 08970, ESPAÑA

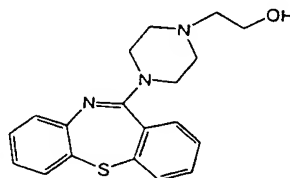
NACIONALIDAD ESPAÑOLA

(72) INVENTOR(ES) SALVADOR PUIG, REYES HERBERA ESPINAL, PERE DALMASES BARJOAN

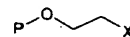
(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.



(II)



(III)

(57) RESUMEN

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de la quetiapina por reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III), donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, opcionalmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho procedimiento permite la obtención de la quetiapina con un elevado grado de pureza en condiciones suaves de temperatura, cortos tiempos de reacción y evita el uso de disolventes tóxicos.

10/566413

IAP20 Rec'd PCT/PTO 30 JAN 2006

2

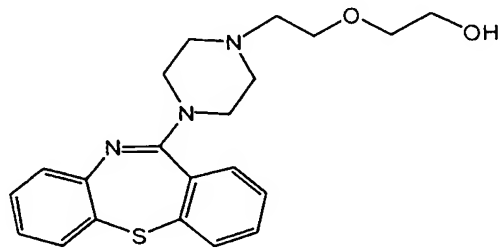
Procedimiento de preparación de un compuesto
farmacéuticamente activo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de un compuesto farmacéuticamente activo.

Antecedentes de la invención

10 En la patente EP 240228 se describe un compuesto dibenzotiazepínico de fórmula (I):



(I)

15

útil por su actividad antidopaminérgica, por ejemplo, como antipsicótico y neuroléptico, actualmente conocido bajo la DCI de quetiapina.

20 En dicha patente se describe la obtención del compuesto de fórmula (I) por reacción de un iminocloruro, concretamente la 11-cloro-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o bien de su correspondiente iminotioéter con 2-(2-piperazin-1-il-etoxi) etanol.

25

En una patente posterior, EP 282236, se describe la preparación del compuesto de fórmula (I) por reacción del mismo iminocloruro con piperazina, seguida de reacción del producto obtenido en forma de clorhidrato con cloro-
30 etoxietanol.

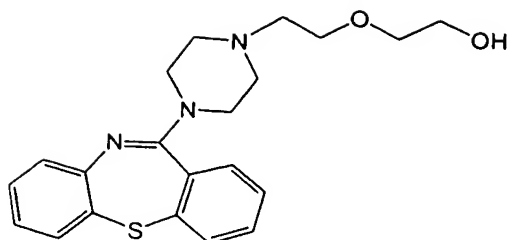
Sin embargo, dichos procedimientos se realizan a altas temperaturas (a reflujo de xileno ($T_{eb} = 137-140^{\circ}\text{C}$), y de mezclas de propanol y N-metilpirrolidona) durante un largo periodo de tiempo, entre 24 y 30 h, requiriendo además un gran exceso de reactivo para evitar reacciones de dialquilación, no deseadas.

Posteriormente, la solicitud internacional WO 0155125 describe un procedimiento distinto a los anteriores para la obtención del compuesto de fórmula (I). Dicho procedimiento consiste en la reacción de un derivado de haloetilpiperaziniltiazepina con etilenglicol. Este procedimiento requiere tanto el uso de sodio, un agente de desprotonación extremadamente fuerte, para generar el correspondiente anión como el empleo de un gran exceso de etilenglicol (30 equivalentes) para minimizar la reacción de disustitución. Posteriormente, el exceso de etilenglicol debe extraerse con gran cantidad de agua, generándose en consecuencia un gran volumen de residuales acuosos.

Por otro lado, la solicitud internacional WO 9906381 describe un procedimiento de purificación del compuesto de fórmula (I), quetiapina base, por cristalización y aislamiento como sólido. Sin embargo, la puesta en práctica de dicho procedimiento no ha permitido la obtención de quetiapina base en forma cristalina.

30 Descripción de la invención

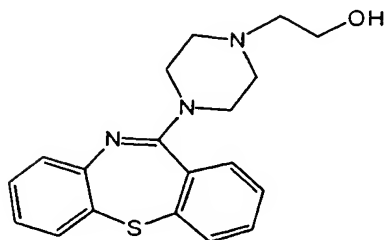
La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un nuevo procedimiento para la obtención de la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, de fórmula (I)



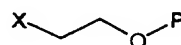
(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la reacción entre 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, de fórmula (II), y un compuesto de fórmula (III):

10



(II)



(III)

donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector
15 de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En la presente invención por "un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas" se entiende un grupo protector de alcoholes resistente a un pH > 10 en condiciones acuosas. Véase además "Protective Groups in

Organic Synthesis, 3rd edition, T.W. Greene, Wiley Interscience, chapter 2" sobre grupos protectores de alcoholes.

5 En la presente invención por "en presencia de una base" se entiende en presencia de una base orgánica o inorgánica alcalina o alcalinotérrea. Tales como hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

10 Ventajosamente, el uso del intermedio de fórmula (III) que tiene el grupo hidroxilo protegido evita, sin la adición de un exceso de reactivo, que tengan lugar las reacciones de disustitución no deseadas.

15 El grupo saliente X, (véase M.B. Smith, J. March. March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, New York (USA): John Wiley&Sons; 2001, pp 446), puede ser halógeno o un grupo alquilsulfonilo, tal como mesilato, triflato, nonaflato y tresilato, o bien arilsulfonilo, tal como, 20 tosilato, brosilato, nosilato. Preferentemente, X es cloro o un grupo p-toluensulfonilo (tosilato).

Preferentemente, el grupo protector P es de tipo éter, tal como metil-, etil- o benciléter, todos ellos opcionalmente 25 sustituidos.

También preferentemente, el grupo protector P es un grupo tetrahidropirani, bencilo o tritilo (trifenilmetilo). Y más preferentemente, P es un grupo tritilo.

30

La reacción puede llevarse a cabo en un amplio margen de temperaturas comprendido entre 0°C y 130°C. Preferentemente, en un margen de 25-70°C cuando P es tetrahidropirani, de 40 a 70°C cuando P es bencilo y de 35 80-120°C cuando P es tritilo.

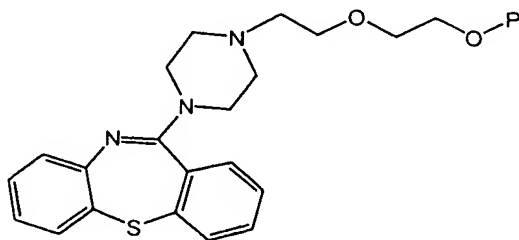
Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa por reacción de transferencia de fase entre el compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Ventajosamente, una reacción de transferencia de fase permite llevar a cabo la reacción en condiciones suaves de temperatura, tiempos de reacción más cortos.

10 Ventajosamente, la reacción de transferencia de fase entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente orgánico, evitando así el uso de disolventes tóxicos.

15 Preferentemente, el catalizador de transferencia de fase utilizado se selecciona entre bisulfato de tetrabutilamonio, Aliquat 336, yoduro de tetrabutilamonio, y éter 18-corona-6.

20 Preferentemente, la base es un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en forma sólida o en disolución acuosa.

La reacción transcurre a través del intermedio de fórmula 25 (IV):



(IV)

donde P es tal y como se ha definido anteriormente.

Si se desea, el intermedio de fórmula (IV) puede aislarse posteriormente por extracción con un disolvente orgánico, preferentemente tolueno.

5

A continuación, se lleva acabo la etapa de desprotección, que puede efectuarse por métodos convencionales. Preferentemente, la desprotección se lleva cabo por hidrólisis del intermedio (IV) en medio ácido para rendir 10 el compuesto de fórmula (I).

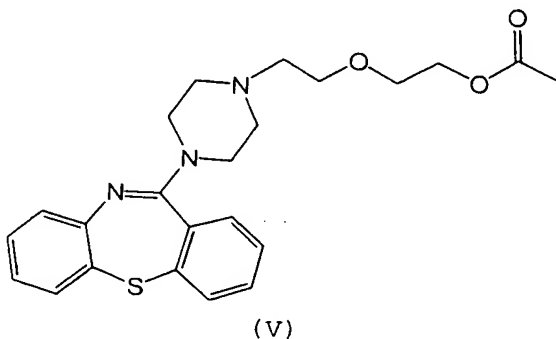
Así, cuando el grupo protector P es tetrahidropiraniolo, preferentemente, el intermedio de fórmula (IV) no se aísla y se lleva a cabo la hidrólisis directamente en presencia 15 de un ácido mineral acuoso.

Cuando el grupo protector P es bencilo, preferentemente, se aísla el intermedio y se lleva a cabo la desprotección mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, con una solución 20 de ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético.

Y, ventajosamente, cuando el grupo protector P es tritilo, el intermedio de fórmula (IV) obtenido es un sólido cristalino. Este hecho permite su purificación por 25 recrystalización en disolventes orgánicos, tales como metanol, etilmetilcetona o mezcla de los mismos. Con ello se consigue una elevada pureza de este producto. A continuación, dicho intermedio recrystalizado, se hidroliza ulteriormente al compuesto final de fórmula (I) 30 en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o ácido clorhídrico, preferentemente ácido p-toluensulfónico, en un disolvente orgánico tal como tolueno, metanol, isopropanol o mezcla de los mismos y, si se desea, en 35 presencia de agua. El compuesto de fórmula (I) así

obtenido es de muy elevada pureza, no siendo necesaria ninguna purificación ulterior del mismo.

Por otro lado, cuando la desprotección del intermedio (IV) se lleva a cabo en presencia de ácido o anhídrido acético, es posible que tenga lugar la formación del intermedio de fórmula (V)



(V)

10

en cuyo caso se lleva a cabo, a continuación, una saponificación a temperatura ambiente para obtener el producto final de fórmula (I).

15

Finalmente, si se desea, se obtiene el compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, se obtiene el hemifumarato.

20 El intermedio de fórmula (II) puede obtenerse según se describe en la patente CH 422793, por reacción del iminocloruro citado anteriormente con 2-piperazinil-1-etanol.

25 El intermedio de fórmula (III) puede obtenerse:

a) a partir del intermedio de fórmula (VI),

9



(VI)

por protección del grupo hidroxilo con un grupo P
5 protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas,
mediante métodos convencionales descritos en la
literatura, o

b) a partir de un intermedio de fórmula (VII)
10

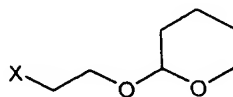


(VII)

por introducción del grupo saliente X mediante métodos
15 convencionales, tal como por reacción de
halodeshidroxilación por tratamiento con ácidos hidrácidos
de fórmula general HX o con haluros de ácidos inorgánicos
tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo o
por tratamiento con un cloruro de alquil o arilsulfonilo
20 en presencia de una base.

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es
tetrahidropiraniilo (IIIa):

25



(IIIa)

30

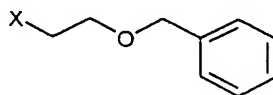
y X es Cl o p-toluensulfonilo,

puede obtenerse fácilmente por reacción del 2-cloroetanol con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de diversos catalizadores, según se describe en la literatura (Synlett (1999), 8, 1261-1262) cuando X = Cl, y

5 puede obtenerse por reacción de 3,4-dihidro-2H-pirano con exceso de etilenglicol en presencia de ácido p-toluensulfónico, seguido de tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de trietilamina, según se describe en la literatura (J. Org. Chem. (1993), 58(16), 4315-4325) cuando X = p-toluensulfonilo.

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es bencilo (IIIb):

15



20

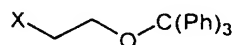
(IIIb)

y X es Cl,

puede obtenerse por distintos procedimientos descritos en la literatura como, por ejemplo por tratamiento de la sal de litio de etilenglicol con bromuro de bencilo, seguido de tratamiento con cloruro de tionilo, en presencia de piridina (J. Org. Chem., (1979), 44 (7), 1163-1166).

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es tritilo (IIIc):

35



(IIIc)

y X es Cl puede obtenerse por reacción de trifenilclorometano con 2-cloroetanol en presencia de piridina, según se describe en la literatura (Farmaco (1949), 4, 45-48).

5

Parte Experimental

A continuación y a título explicativo aunque no limitativo de la invención se exponen los siguientes ejemplos.

10 EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

15

A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano y 0,49 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Se calienta la mezcla a 60 °C durante 6 horas con buena agitación. Se enfría a 20-25 °C y se añaden 45 mL de tolueno y 26 mL de agua con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 26 mL). A 25 la fase toluénica se añaden 32 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico del 35 % y se agita la mezcla bifásica a 20-25 °C durante 3 horas. Se separan las fases y la fase acuosa se lava sucesivamente con n-butanol (10 mL) y tolueno (10 mL). Se añaden a continuación 45 mL de tolueno y solución 30 acuosa de carbonato potásico del 10 %, hasta alcanzar la fase acuosa pH 10. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 4,80 g (85 %) del producto del título como un aceite amarillo 35 claro.

IR (film), cm^{-1} : 3045, 2920, 2855, 1600, 1570, 1550, 1455, 1410, 1305, 1250, 1240, 1140, 1115, 1016, 755.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,5-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 11H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6,8-7,6 (m, 8H, Ar).

EJEMPLO 2

10

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

A 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 5 g de hidróxido potásico en polvo y 0,49 g de catalizador 18-corona-6. Se calienta la mezcla a 40 °C durante 6 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, 20 llegándose a 4,65 g (82 %) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ^1H -RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

25 EJEMPLO 3

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

30 A 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 5 g de hidróxido potásico en polvo y 0,49 g de catalizador Alicuat 336. Se calienta la mezcla a 40 °C durante 20 35 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 4,23 g (75 %) del producto del título como

5,

un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

5 EJEMPLO 4

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

10 A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 19 g (63,3 mmols) de p-toluensulfonato de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etilo y 0,5 g de hidrogenosulfato de 15 tetrabutilamonio. Se calienta la mezcla a 60-65 °C durante 8 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 5,08 g (90 %) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta 20 espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

11-{4-[2-(2-benciloxietoxi)etil]piperazin-1-il}-
dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

30 A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 10,81 g (63,3 mmols) de bencil-(2-cloroetil)-éter y 0,49 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Se calienta la 35 mezcla a 60 °C durante 9 horas con buena agitación. Se enfría a 20-25 °C y se añaden 45 mL de tolueno y 26 mL de

agua con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 26 mL). A la fase toluénica se añaden 75 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico del 35 % y se agita la mezcla bifásica a 20-25 °C durante 5 min. 5 Se separan las fases y la fase toluénica se lava con 10 mL de agua. A las fases acuosas reunidas se añaden 90 mL de tolueno y 10 mL de hidróxido amónico del 25 % con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se evapora a sequedad a vacío, obteniéndose 6,49 g (93 %) de 10 11-{4-[2-(2-bencil-oxi-etoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina como un aceite amarillo.

IR (film), cm^{-1} : 3040, 2850, 1585, 1550, 1430, 1290, 1090, 1000, 725.

15

^1H -RMN (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 2,4-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}=\text{N})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,6 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 6,8-7,6 (m, 13H, Ar).

20 Acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo.

Se añade 1 g (2,11 mmol) de 11-{4-[2-(2-benciloxietoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f]- 25 [1,4]tiazepina a una mezcla formada a partir de 5 mL de HBr al 33% en ácido acético y 5 mL de ácido acético. Se mantiene la mezcla a 20-25°C con agitación durante 1,5 h. Se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se trata con 25 mL de agua y 25 mL de diclorometano, se 30 neutraliza con NaHCO_3 sólido y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (25 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 0,8 g (89%) de acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin- 35 11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo como aceite amarillo.

IR (film), cm^{-1} : 3045, 2940, 2860, 1725, 1600, 1560, 1440, 1290, 1235, 1110, 1035, 1000, 750, 730.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,05 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2,5-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4,2 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OAc}$), 6,8-7,6 (m, 8H, Ar).

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

10

Se añaden 0,27 g (4,09 mmol) de hidróxido potásico en polvo a una solución de 0,65 g (1,53 mmol) de acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo en 7 mL de metanol. Se mantiene la mezcla a 20-25°C con agitación durante 3 h y se concentra a sequedad a vacío. El residuo se trata con 25 mL de HCl 1 N. La solución resultante se lava con 5 mL de n-Butanol y 25 mL de tolueno. La fase acuosa se basifica a pH 10 con solución acuosa de hidróxido sódico del 20 % y se extrae sucesivamente con 25 y 10 mL de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se evaporan a sequedad a vacío para obtener 0,55 g (94 %) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ^1H -RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 25 1.

EJEMPLO 6

30 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

35 Una mezcla de 40 g (0,12 mols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol y 44

g (0,14 mols) de tritil-(2- cloroetil)-éter se calienta lentamente a 100-110 °C hasta conseguir fusión total de la mezcla. Se inicia la agitación y se adicionan 4 fracciones de 5 g de hidróxido potásico en polvo a lo largo de 45-60 min, manteniendo la temperatura en 110-115 °C. Se añaden 1,6 g de catalizador 18-corona-6 y se mantiene la mezcla en agitación a 110-115 °C durante 2 horas. Se añaden lentamente 300 mL de tolueno hasta disolver la mezcla de reacción y a continuación 100 mL de agua. Se deja enfriar a 20-25 °C y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución de 5 g de cloruro sódico en 50 mL de agua y la fase orgánica se evapora a sequedad a vacío. El residuo se disuelve por adición de 80 mL de tolueno y 160 mL de metanol a 40 °C. Se mantiene la mezcla en agitación a 35-40 °C y se precipita el producto por adición lenta de 250 mL de metanol. La suspensión se enfría a 0-5 °C y se filtra el sólido, que se seca a 45 °C, obteniéndose un crudo de 64 g de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo- [b,f] [1,4]tiazepina con una riqueza del 90-92 %

El producto crudo anterior se purifica por recrystalización de una mezcla a reflujo de 125 mL de etilmetilcetona y 200 mL de metanol. Se enfria lentamente hasta 20-25 °C y se mantiene la mezcla en agitación a esta temperatura durante 1 hora. A continuación se enfría hasta 0-5 °C. El sólido obtenido se filtra, se lava con 50 mL de una mezcla fría de metanol / etilmetilcetona (5:1) y finalmente con 60 mL de metanol frío. El producto se seca a 45 °C, obteniéndose 60,8 g (82 %) de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f] [1,4]-tiazepina como un sólido amarillo claro de elevada pureza (> 99,5 %).

35 p.f.: 119-121 °C

IR (KBr), cm^{-1} : 3055, 2940, 2800, 1575, 1560, 1450, 1385, 1245, 1015, 765, 705.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,4-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$ 5), 3,2 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Tr}$), 3,4-3,8 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}=\text{N})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 6,8-7,6 (m, 23H, Ar).

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

10

Una mezcla de 1 Kg (1,6 mols) de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina, 3,5 L de tolueno, 1,5 L de metanol y 0,468 Kg de ácido p-toluensulfónico monohidrato se lleva a reflujo 15 durante 4 horas. Se evapora el disolvente a sequedad a vacío y el residuo se disuelve por adición de 5 L de agua, 2 L de tolueno y 0,2 L de ácido clorhídrico del 35 % con agitación. Se separan las fases. La fase orgánica se extrae con 0,6 L de agua. A las fases acuosas reunidas se 20 añaden 2,7 L de tolueno y solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % hasta pH 9,5. Se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con 0,6 L de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se filtran a través de tierra de diatomeas y se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 25 0,580 Kg (95 %) del producto del título como una aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ^1H -RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Hemifumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina 30

A una disolución agitada del residuo anterior de 0,580 (1,52 mols) de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina en 3,06 L de 35 metanol se añaden 94,4 g (0,81 mols) de ácido fumárico a 20-25 °C. Precipita un sólido al cabo de 5-15 min. Se

mantiene la agitación a 20- 25 °C durante 30 min. Se calienta de nuevo la suspensión a reflujo durante 5 min y se enfría a 10-15 °C. Se agita la suspensión a esta temperatura durante 1 hora. Se filtra el sólido que se lava con metanol frío (2 x 0,5 L) y se seca a vacío a 45 °C, obteniéndose 0,63 Kg (94 %) del producto del título de elevada pureza (> 99,7 %).

p.f.: 172-174 °C

10

IR (KBr), cm^{-1} : 3320, 3075, 2945, 2870, 1575, 1415, 1335, 1130, 1085, 990, 795, 770.

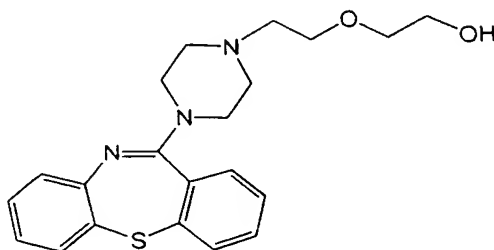
^1H -RMN (CD_3OD), δ (ppm): 3,1-3,5 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$ 15), 3,5-3,9 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6,6 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ fumarato), 6,9-7,6 (m, 8H, Ar).

- . -

20

REIVINDICACIONES

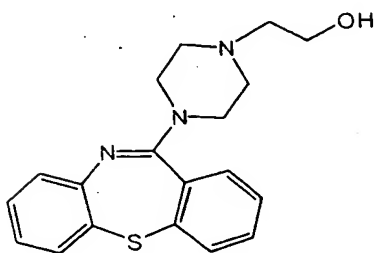
1. Procedimiento de obtención de la 11-(4-[2-(2-
5 hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, de fórmula (I)



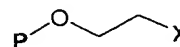
10

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizado por el hecho de que comprende la reacción
15 entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III):



(III)



(II)

20

donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de

desprotección y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha reacción entre dicho compuesto de fórmula (II) y dicho compuesto de fórmula (III) se efectúa por transferencia de fase en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre bisulfato de tetrabutilamonio, Aliquat 336, yoduro de tetrabutilamonio, y éter 18-corona-6.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que dicha reacción de transferencia de fase se lleva a cabo en ausencia de disolvente orgánico.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha base es una base orgánica o inorgánica, alcalina o alcalinotérrea.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que dicha base es un hidróxido o carbonato alcalino o alcalinotérreo.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que dicha base es un hidróxido alcalino en forma sólida o en disolución acuosa.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que X es halógeno o un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo.

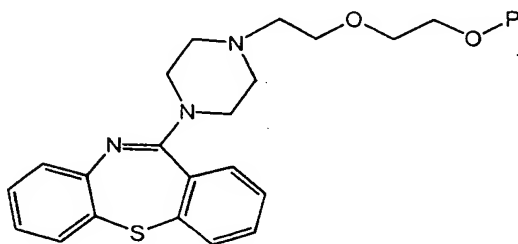
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que X es un mesilato, triflato, nonaflato, tresilato, tosilato, brosilato o nosilato.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P es de tipo éter.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P de tipo éter se selecciona entre tetrahidropiraniilo, bencilo y tritilo (trifenilmetilo).

5 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P de tipo éter es tritilo.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha etapa de 10 desprotección comprende la hidrólisis en medio ácido de un intermedio de fórmula (IV):



(IV)

15

donde P tiene el significado definido en la reivindicación 1.

20

10/566413

IAP20 REGISTRATION 30 JAN 2006

VERIFICATION OF TRANSLATION

I undersigned, Mr. Norberto VESGA

Of C. Consell de Cent, 322; 08007 Barcelona; Spain

declare as follows:

1. That I am well acquainted with both the English and Spanish languages, and
2. That the attached document is a true and correct translation into English made by me to the best of my knowledge and belief of:

The Spanish Patent Application n° 20030122 filed on August 8, 2003

Barcelona, January 25, 2006

Signature of Translator:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Norberto Vesga', is written over a horizontal line. The signature is stylized with a large, sweeping loop at the beginning and end.

10/566413

IAP20 Rec'd PET/PTO 30 JAN 2006

OFFICIAL CERTIFICATE

I hereby certify that the annexed documents are an exact copy of the **PATENT OF INVENTION** number 200301922, according to the grant issued on date August 8, 2003

Madrid, July 6, 2004

The Director of the Patents Department
and Technological Information

(signature)

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

[Seal of the
Spanish Patents and
Trademarks Office]

SPANISH PATENTS AND TRADEMARKS OFFICE

[Stamp bearing: Files-Association of Industrial Property Agents]

APPLICATION NUMBER
P200301922

DATE AND HOUR OF FILING AT THE O.E.P.M.
08 August 2003

INSTANCE OF APPLICATION FOR:

☒ PATENT OF INVENTION ☐ UTILITY MODEL

(2) <input type="checkbox"/> ADDITIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> DIVISIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> CHANGE OF MODALITY <input type="checkbox"/> TRANSFORMATION <input type="checkbox"/> EUROPEAN APPLICATION	(3) PRINCIPAL OR ORIGINAL FILE MODALITY APPLICATION NUMBER FILING DATE / / MODALITY APPLICATION NUMBER FILING DATE / /	DATE AND HOUR OF FILING IN A PLACE OTHER THAN THE O.E.P.M. (4) PLACE OF FILING CODE MADRID 28
---	--	--

(5) APPLICANT (S) SURNAME OR JURIDICAL DENOMINATION	NAME	NATIONALITY	COUNTRY CODE	D.N.I.
LABORATORIOS VITA, S.A.		SPANISH	ES	A08040099

(5) PARTICULARS OF THE FIRST APPLICANT

ADDRESS: Av. Barcelona, 69
 TOWN: SANT JOAN DESPI
 PROVINCE: BARCELONA
 COUNTRY OF RESIDENCE: SPAIN
 NATIONALITY: Spanish

PHONE []
 POST CODE 08970
 COUNTRY CODE [ES]
 NATION CODE [ES]

(7) INVENTOR (S)	(8) <input type="checkbox"/> THE APPLICANT IS THE INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> THE APPLICANT IS NOT THE INVENTOR OR SOLE INVENTOR	(9) WAY OF OBTENTION OF RIGHTS <input checked="" type="checkbox"/> EMPLOYER (S) <input type="checkbox"/> CONTRACT <input type="checkbox"/> SUCCESSION
SURNAMES	NAME	NATIONALITY
PUIG	SALVADOR	SPANISH
HERBERA ESPINAL	REYES	SPANISH
DALMASES BARJOAN	PERE	SPANISH

(9) TITLE OF THE INVENTION

PROCEDURE FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND

(11) MICROBIOLOGICAL DIPOSIT ☐ YES ☐ NO

(12) OFFICIAL EXHIBITIONS: PLACE PLACE DATE

(13) PRIORITY DECLARATIONS

COUNTRY OF ORIGIN	CODE	NUMBER	DATE

(14) THE APPLICANTS REQUEST THE EXEMPTION OF THE PAYMENT OF TAXES PROVIDED IN ART. 162 L.P. ☐ YES ☐ NO

(15) REPRESENTATIVE	SURNAMES: PONTI SALES	NAME: Adelaida	CODE: [388/3]
---------------------	-----------------------	----------------	---------------

ADDRESS: C. Consell de Cent, 322	TOWN: Barcelona	PROVINCE: Barcelona	POSTAL CODE: [08007]
----------------------------------	-----------------	---------------------	----------------------

(16) LIST OF ANNEXED DOCUMENTS	<input checked="" type="checkbox"/> SPECIFICATION Nº OF PAGES 18 <input checked="" type="checkbox"/> CLAIMS Nº OF PAGES 13 <input type="checkbox"/> DRAWINGS Nº OF PAGES <input type="checkbox"/> SEQUENCE LISTING 0 <input checked="" type="checkbox"/> ABSTRACT <input type="checkbox"/> PRIORITY DOCUMENT <input type="checkbox"/> TRANSLATION OF PRIORITY OCUMENT	<input checked="" type="checkbox"/> REPRESENTATION FORM <input type="checkbox"/> PROOFS <input checked="" type="checkbox"/> RECEIPT OF PAYMENT OF TAXES <input type="checkbox"/> SHEET OF COMPLEMENTARY INFORMATION <input checked="" type="checkbox"/> OTHER Magnetic Support and Inventor's declaration.	SIGNATURE OF THE APPLICANT OR REPRESENTATIVE Adelaida Ponti Sales Associate no. 320 SIGNATURE OF THE OFFICIAL
--------------------------------	---	--	---

NOTIFICATION OF PAYMENT OF THE GRANT FEES

To the Director of the Spanish Patents and Trademarks Office
 informacion@oeppm.es www.oeppm.es

C/Panamá 1, 28071 MADRID

ABSTRACT AND GRAPHIC

ABSTRACT

PROCEDURE FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND.

The invention relates to a preparing quetiapine by reaction between a compound of formula (II) and a compound of formula (III), in which X means a leaving group and P a protective group of alcohols resistant to alkaline conditions, in the presence of a base, followed by a step of desprotection and, optionally, obtaining a pharmaceutically acceptable salt thereof. Said procedure permits the obtaining of quetiapine with a high degree of purity under soft temperature conditions, with short reaction times and avoiding the use of toxic solvents.

GRAPHIC

(II)

(III)

MINISTRY OF
SCIENCE AND
TECNOLOGY

Spanish patents and trademarks Office

APPLICATION NUMBER

200301922

FILING DATE :

APPLICATION OF PATENT OF INVENTION

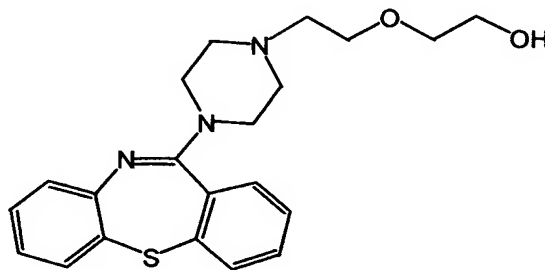
NUMBER	PRIORITY PARTICULARS DATE	COUNTRY
APPLICANT(S) LABORATORIOS VITA, S.A. ADDRESS: Av. Barcelona, 69 NATIONALITY: SPANISH 08970 SANT JOAN DESPI, BARCELONA, SPAIN		
INVENTOR(S) SALVADOR PUIG, REYES HERBERA ESPINAL, PERE DALMASE BARJOAN		
INT. CL	GRAPHIC (II) (III)	
TITLE OF THE INVENTION PROCEDURE FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND		
ABSTRACT PROCEDURE FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND. The invention relates to a preparing quetiapine by reaction between a compound of formula (II) and a compound of formula (III), in which X means a leaving group and P a protective group of alcohols resistant to alkaline conditions, in the presence of a base, followed by a step of desprotection and, optionally, obtaining a pharmaceutically acceptable salt thereof. Said procedure permits the obtaining of quetiapine with a high degree of purity under soft temperature conditions, with short reaction times and avoiding the use of toxic solvents.		

PROCEDURE FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND**5 Field of the invention**

This invention relates to a new procedure for the preparation of a pharmaceutically active compound.

Background of the invention

10 Patent EP 240228 describes a dibenzothiazepine compound of formula (I):



(I)

15

useful for its antidopaminergic activity, for example as an antipsychotic or neuroleptic, currently known by the DCI of quetiapine.

20 The said patent describes the obtaining of the compound of formula (I) by reaction of an imino chloride, specifically 11-chloro-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine, or of its corresponding imino ether, with 2-(2-piperazine-1-yl-ethoxy) ethanol.

25

A later patent, EP 282236, describes the preparation of the compound of formula (I) by reaction of the same imino chloride with piperazine, followed by reaction of the product obtained in hydrochlorate form with chloro-ethoxyethanol.

30

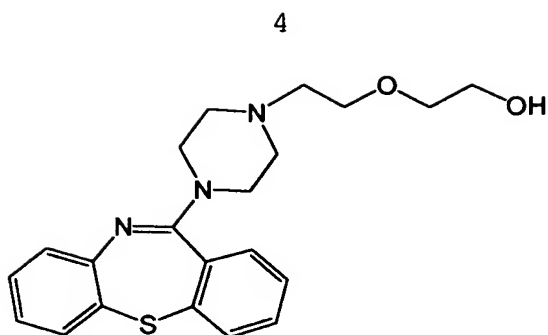
However, said procedures are carried out at high temperature (at xylene reflux ($T_{\text{eb}} = 137-140^{\circ}\text{C}$), and with mixtures of propanol and N-methylpyrrolidone) over a long period of time, between 24 and 30 h, while also requiring a large excess of reagent in order to prevent undesired dialkylation reactions.

Later, international application WO 0155125 describes a procedure different from the preceding ones for obtaining the compound of formula (I). That procedure consists in reacting a derivative of haloethylpiperazineylthiazepine with ethylene glycol. This procedure requires both the use of sodium, an extremely strong deprotonisation agent, in order to generate the corresponding anion, and the use of a considerable excess of ethylene glycol (30 equivalents) in order to minimise the disubstitution reaction. The excess of ethylene glycol must be removed later with a large quantity of water, thereby generating a large quantity of residual aqueous products.

Furthermore, international application WO 9906381 describes a procedure for purifying the compound of formula (I), base quetiapine, by crystallisation and isolation as a solid. However, the implementation of this procedure has not permitted base quetiapine to be obtained in crystalline form.

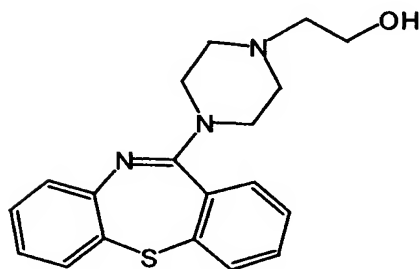
Description of the invention

Under a first aspect thereof, this invention discloses a new procedure for obtaining the 11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazineyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine, of formula (I)

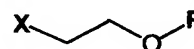


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes reaction between 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-yl-piperazine-1-yl)ethanol, of formula (II), and a compound of formula (III):



(II)



(III)

in which X means a leaving group and P a protective group of alcohols resistant to alkaline conditions, in the presence of a base, followed by a step of deprotection and, eventually, obtaining a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this invention "a protective group of alcohols resistant to alkaline conditions" is taken to mean a protective group of alcohols resistant to a pH > 10 under aqueous conditions. See also "*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, T.W. Greene, Wiley Interscience,

chapter 2" on protective groups of alcohols.

In this invention "in the presence of a base" is taken to mean in the presence of an alkaline or alkaline-earth organic or inorganic base, such as alkaline or alkaline-earth hydroxides or carbonates.

Advantageously, the use of the intermediate of formula (III) which has the hydroxyl group protected, prevents, without addition of an excess of reagent, the undesired disubstitution reactions taking place.

The leaving group X, (see M.B. Smith, J. March. March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, New York (USA): John Wiley & Sons; 2001, pp 446), can be halogen or an alkylsulphonyloxy group, such as mesylate, triflate, nonaflate and tresylate, or an arylsulphonyloxy group, such as tosylate, brosylate, nosylate. Preferably, X is chloro or a p-toluenesulphonyloxy group (tosylate).

20

Preferably, the protective group P is of ether type, such as methyl-, ethyl- or benzyloxy, all of them optionally replaced.

25 Also preferably, the protective group P is a tetrahydropyranyl, benzyl or trityl (triphenylmethyl) group. More preferably still, P is a trityl group.

The reaction can be carried out within a wide range of temperatures between 0°C and 130°C. Preferably, in a range of 25-70°C when P is tetrahydropyranyl, 40 to 70°C when P is benzyl and 80-120°C when P is trityl.

Preferably, the procedure according to the invention is carried out by phase-transfer reaction between the compound of formula (II) and a compound of formula (III)

in the presence of a phase-transfer catalyst. Advantageously a phase-transfer reaction permits the reaction to be carried out under softer temperature conditions, with shorter reaction times.

5

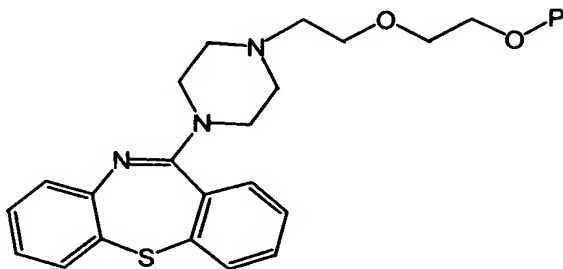
Advantageously, the phase-transfer reaction between the compound of formula (II) and the compound of formula (III) can be carried out in the absence of organic solvent, thereby avoiding the use of toxic solvents.

10

Preferably, the phase-transfer catalyst used is selected from among tetrabutyl ammonium bisulphate, Aliquat 336, tetrabutyl ammonium iodide, and ether 18-crown-6.

15 Preferably, the base is an alkaline hydroxide, such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, in solid form or in aqueous solution.

The reaction takes place through the intermediate of
20 formula (IV):



(IV)

in which P is as defined above.

25

If wished, the intermediate of formula (IV) can later be isolated by extraction with an organic solvent, preferably toluene.

The step of deprotection is then carried out, which can be by conventional methods. Preferably, the deprotection is carried out by hydrolysis of the intermediate (IV) in acid medium to yield the compound of formula (I).

5

Thus, when the protective group P is tetrahydropyranyl, the intermediate of formula (IV) is preferably not isolated, and the hydrolysis is carried out directly in the presence of an aqueous mineral acid.

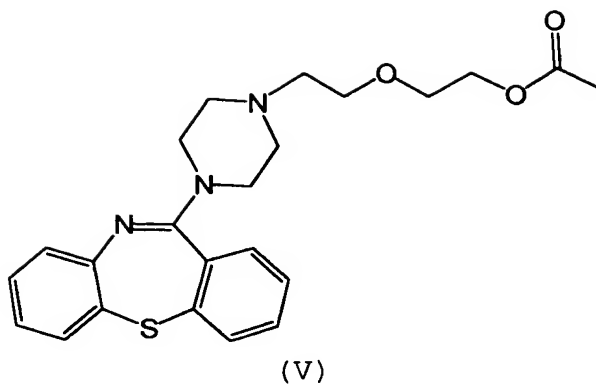
10

When the protective group P is benzyl, the intermediate is preferably isolated, and the deprotection is carried out by means of acid hydrolysis, for example, with a solution of 33% hydrobromic acid in acetic acid.

15

And advantageously, when the protective group P is triethyl, the intermediate of formula (IV) obtained is a crystalline solid. This allows it to be purified by recrystallisation in organic solvents, such as methanol, ethylmethylketone or a mixture thereof. A high purity of this product is thereby obtained. Then, said recrystallised intermediate is later hydrolysed to the final compound of formula (I) in the presence of an acid such as acetic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulphonic acid or hydrochloric acid, preferably p-toluenesulphonic acid, in an organic solvent such as toluene, methanol, isopropanol or a mixture thereof and, if wished, in the presence of water. The compound of formula (I) thus obtained is of very high purity, with no further purification of the compound being necessary.

Furthermore, when deprotection of the intermediate (IV) is carried out in the presence of acetic acid or anhydride, formation of the intermediate of formula (V) can occur.



5 in which case specification is then carried out at ambient temperature to provide the end product of formula (I).

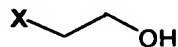
Finally, if wished, the compound of formula (I) is obtained in the form of a pharmaceutically acceptable
10 salt. Preferably, the hemifumarate is obtained.

The intermediate of formula (II) can be obtained as described in patent CH 422793, by reaction of the aforesaid imino chloride with 2-piperazinyl-1-ethanol.

15

The intermediate of formula (III) can be obtained:

a) from the intermediate of formula (VI),

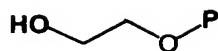


20

(VI)

by protecting the hydroxyl group with a protective group P of alcohols resistant to alkaline conditions, by means of
25 conventional methods described in the literature, or

b) from an intermediate of formula (VII)

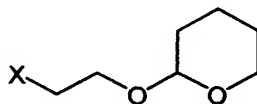


(VII)

5

by insertion of the leaving group X by means of conventional methods, such as by halodehydroxylation reaction by treatment with hydricid acids of general formula HX or with halides of inorganic acids such as
 10 thionyl chloride or phosphorus pentachloride, or by treatment with an alkyl or arylsulphonyl chloride in the presence of a base.

In particular, the intermediate of formula III, in which P
 15 is tetrahydropyranyl (IIIa):



20

(IIIa)

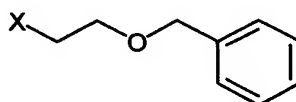
and X is Cl or p-toluenesulphonyloxy,

25 can be obtained easily by reaction of the 2-chloroethanol with 3,4-dihydro-2H-pyran in the presence of various catalysts, as described in the literature (Synlett (1999), 8, 1261-1262), where X = Cl, and

30 it can be obtained by reaction of 3,4-dihydro-2H-pyran with excess of ethylene glycol in the presence of p-toluenesulphonic acid, followed by treatment with p-toluenesulphonyl chloride in the presence of triethylamine, as described in the literature (J. Org.

Chem. (1993), 58(16), 4315- 4325), when X = p-toluenesulphonyloxy.

In particular, the intermediate of formula III, in which P is benzyl (IIIb):

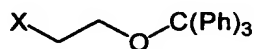


10

(IIIb)

and X is Cl, can be obtained by various procedures described in the literature, such as by treating the lithium salt of ethylene glycol benzyl bromide, followed by treatment with thionyl chloride, in the presence of pyridine(J. Org. Chem.(1979), 44 (7), 1163-1166).

20 In particular, the intermediate of formula III, in which P is triethyl(IIIc):



25

(IIIc)

and X is Cl can be obtained by reaction of triphenylchloromethane with 2-chloroethanol in the presence of pyridine, as described in the literature (Farmaco (1949), 4, 45-48).

Experimental Part

There follow, by way of non-restrictive explanation of the invention, the following examples.

35

EXAMPLES OF SYNTHESIS**EXAMPLE 1**

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)

To 26.2 mL of 50% aqueous solution of sodium hydroxide are added successively 5 g (14.7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethanol, 10 10.43 g (63.4 mmols) of 2-(2-chloroethoxy)-tetrahydro-2H-pyran and 0.49 g of tetrabutyl ammonium hydrogen sulphate. The mixture is heated at 60°C for 6 hours with thorough stirring. It is cooled to 20-25°C, and 45 mL de toluene and 26 mL of water are added while agitating. The 15 phases are separated and the organic phase is washed with water (2 x 26 mL). 32 mL of water and 5 mL of 35% hydrochloric acid 35% are added and the two-phase mixture is stirred at 20-25°C for 3 hours. The phases are separated and the aqueous phase is washed successively 20 with n-butanol (10 mL) and toluene (10 mL). Then 45 mL of toluene and 10% aqueous solution of potassium carbonate are added until the aqueous phase pH 10 is reached. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with toluene (10 mL). The combined organic phases are 25 evaporated to dryness under vacuum, yielding 4.80 g (85%) of the product of the title as a light yellow oil.

IR (film), cm^{-1} : 3045, 2920, 2855, 1600, 1570, 1550, 1455, 1410, 1305, 1250, 1240, 1140, 1115, 1016, 755.

30

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2.5-2.8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3.4-3.8 (m, 11H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6.8-7.6 (m, 8H, Ar).

35

EXAMPLE 2**11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)**

5

To 10.43 g (63.4 mmols) of 2-(2-chloroethoxy)-tetrahydro-2H-pyran are added successively 5 g (14.7 mmols) of 2-(4-dibenzo[b,f][1.4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethanol, 5 g of powdered potassium hydroxide and 0.49 g 18-crown-6
10 catalyst. The mixture is heated at 40°C for 6 hours with thorough stirring. The synthesis proceeds as in Example 1, yielding 4.65 g (82%) of the product of the title as a light yellow oil, having IR and ¹H-RMN spectra identical to those of the product obtained in Example 1.

15

EXAMPLE 3**11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)**

20

To 10.43 g (63.4 mmols) of 2-(2-chloroethoxy)-tetrahydro-2H-pyran are added successively 5 g (14.7 mmols) of 2-(4-dibenzo[b,f][1.4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethanol, 5 g of powdered potassium hydroxide and 0.49 g of Aliquat
25 336 catalyst. The mixture is heated at 40°C for 20 hours with thorough stirring. The synthesis proceeds as in Example 1, yielding 4.23 g (75%) of the product of the title as a light yellow oil, having IR and ¹H-RMN spectra identical to those of the product obtained in Example 1.

30

EXAMPLE 4**11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)**

35

To 26.2 mL of 50% aqueous solution of sodium hydroxide are added successively 5 g (14.7 mmols) of 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-piperazine-1-yl)ethanol, 19 g (63.3 mmols) of p-toluenesulphonate of 2-(5-(tetrahydropyrane-2-yloxy)ethyl and 0.5 g of tetrabutyl ammonium hydrogen sulphate. The mixture is heated at 60-65°C for 8 hours with thorough stirring. The synthesis proceeds as in Example 1, yielding 5.08 g (90%) of the product of the title as a light yellow oil, having IR and ¹H-RMN spectra identical to those of the product obtained in Example 1.

EXAMPLE 5

15 11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)

11-{4-[2-(2-benzylxiethoxy)ethyl]piperazine-1-yl}-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine

20

To 26.2 mL of 50% aqueous solution of sodium hydroxide are added successively 5 g (14.7 mmols) of 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-yl-piperazine-1-yl)ethanol, 10.81 g (63.3 mmols) of benzyl-(2-chloroethyl)-ether and 25 0.49 g of tetrabutyl ammonium hydrogen sulphate. The mixture is heated at 60°C for 9 hours with thorough stirring. It is cooled to 20-25°C and 45 mL of toluene and 26 mL of water are added while stirring. The phases are separated and the organic phase is washed with water (2 x 30 26 mL). 75 mL of water and 5 mL of 35% hydrochloric acid are added to the toluene phase and the two-phase mixture is stirred at 20-25°C for 5 min. The phases are separated and the toluene phase is washed with 10 mL of water. 90 mL of toluene and 10 mL of 25% ammonium hydroxide are added 35 to the combined aqueous phases while stirring. The phases are separated and the organic phase is evaporated to

dryness under vacuum, yielding 6.49 g (93%) of 11-{4-[2-(2-benzyl-oxy-ethoxy)ethyl]piperazine-yl}-dibenzo[b,f][1.4]thiazepine as a yellow oil.

5 IR (film), cm^{-1} : 3040, 2850, 1585, 1550, 1430, 1290, 1090, 1000, 725.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2.4-2.8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3.4-3.8 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$),
10 4.6 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 6.8-7.6 (m, 13H, Ar).

2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethoxy]ethylo acetate.

15 1 g (2.11 mmol) of 11-{4-[2-(2-benzylxiethoxy)ethyl]piperazine-1-il}-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepine are added to a mixture made up of 5 mL of 33% HBr in acetic acid and 5 mL of acetic acid. The mixture is kept at 20-25°C with stirring for 1.5 h. It is
20 concentrated to dryness under vacuum. The residue obtained is treated with 25 mL of water and 25 mL of dichloromethane, is neutralised with solid NaHCO_3 and the phases separated. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (25 mL) and the combined organic phases
25 are dried with anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness under vacuum, yielding 0.8 g (89%) of 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1.4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethoxy]ethylo acetate as a yellow oil.

30 IR (film), cm^{-1} : 3045, 2940, 2860, 1725, 1600, 1560, 1440, 1290, 1235, 1110, 1035, 1000, 750, 730.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2.05 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.5-2.8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3.4-3.8 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$
35 + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4.2 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OAc}$), 6.8-7.6 (m, 8H, Ar).

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)

5 0.27 g (4.09 mmol) of powdered potassium hydroxide are added to a solution of 0.65 g (1.53 mmol) pf 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethoxy]ethyl acetate in 7 mL of methanol. The mixture is kept at 20-25°C with stirring for 3 h and is concentrated to dryness under vacuum. The residue is treated with 25 mL of HCl 1 N. The resulting solution is washed with 5 mL of n-Butanol and 25 mL of toluene. The aqueous phase is basified to pH 10 with aqueous solution of 20% sodium hydroxide and is extracted successively with 15 25 and 10 mL of toluene. The combined organic phases are evaporated to dryness under vacuum to yield 0.55 g (94%) of the product of the title as a light yellow oil, having IR and ¹H-RMN spectra identical to those of the product obtained in Example 1.

20

EXAMPLE 6

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)

25

11-{4-[2-(2-tritiloxyethoxy)ethyl]piperazine-1-il}dibenzo[b,f][1,4]thiazepine

A mixture of 40 g (0.12 mols) of 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-il-piperazine-1-il)ethanol and 44 g (0.14 mols) of trityl-(2-chloroethyl)-ether are heated slowly to 100-110°C until the mixture has fused completely. Stirring is started, and 4 fractions of 5 g of powdered potassium hydroxide are added over the course of 30 45-60 min, while keeping the temperature at 110-115°C. 1.6 g of 18-corona-6 catalyst are added and the mixture kept

under stirring at 110-115°C for 2 hours. 300 mL of toluene are added slowly until the reaction mixture has dissolved, and then 100 mL of water are added. It is left to cool to 20-25°C and the phases are separated. The organic phase is washed with a solution of 5 g of sodium chloride in 50 mL of water and the organic phase is evaporated to dryness under vacuum. The residue is dissolved by adding 80 mL of toluene and 160 mL of methanol at 40°C. The mixture is kept under stirring at 35-40°C and the product precipitated by slow addition of 250 mL of methanol. The suspension is cooled to 0-5°C and the solid is filtered, and then dried at 45°C, yielding a crude product of 64 g of 11-{4-[2-(2-trityloxyethoxy)ethyl]piperazine-1-yl}dibenzo-
[b,f][1,4]thiazepine with a richness of 90-92%.

The above crude product is purified by recrystallisation of a mixture at reflux of 125 mL of ethylmethylketone and 200 mL of methanol. It is cooled slowly to 20-25°C and the mixture is kept under stirring at this temperature for 1 hour. It is then cooled to 0-5°C. The solid obtained is filtered, washed with 50 mL of a cold mixture of methanol / ethylmethylketone (5:1) and finally with 60 mL of cold methanol. The product is dried at 45°C, yielding 60.8 g (82%) of 11-{4-[2-(2-trityloxyethoxy)ethyl]piperazine-1-yl}dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine as a light yellow solid of high purity (> 99.5%).

m.p.: 119-121°C

30

IR (KBr), cm^{-1} : 3055, 2940, 2800, 1575, 1560, 1450, 1385, 1245, 1015, 765, 705.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2.4-2.8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3.2 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Tr}$), 3.4-3.8 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 6.8-7.6 (m, 23H, Ar).

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine (base Quetiapine)

5 A mixture of 1 kg (1.6 mols) of 11-{4-[2-(2-trityloxyethoxy)ethyl]piperazine-1-yl}dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine, 3.5 L of toluene, 1.5 L of methanol and 0.468 kg of p-toluenesulphonic monohydrate acid is kept at reflux for 4 hours. The solvent is evaporated to dryness
 10 under vacuum and the residue is dissolved by adding 5 L of water, 2 L of toluene and 0.2 L of 35% hydrochloric acid while stirring. The phases are separated. The organic phase is extracted with 0.6 L of water. To the combined aqueous phases are added 2.7 L of toluene and 50% aqueous
 15 solution of sodium hydroxide to pH 9.5. The phases are decanted and the aqueous phase is extracted with 0.6 L of toluene. The combined organic phases are filtered through diatomaceous earth and evaporated to dryness under vacuum, yielding 0.580 kg (95%) of the product of the title as a
 20 light yellow oil, having IR and ¹H-RMN spectra identical to those of the product obtained in Example 1.

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine hemifumarate

25

94.4 g (0.81 mols) of fumaric acid at 20-25°C are added to a stirred solution of the above residue of 0.580 (1.52 mols) of 11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepine in 3.06 L of
 30 methanol. A solid is precipitated after 5-15 min. Stirring is maintained at 20-25°C for 30 min. The suspension is heated again at reflux for 5 min. and then cooled to 10-15°C. The suspension is stirred at this temperature for 1 hour. The solid is filtered and washed with cold methanol
 35 (2 x 0.5 L) and then dried under vacuum at 45°C, yielding

0.63 kg (94%) of the product of the title of high purity(> 99.7%).

m.p.: 172-174°C

5

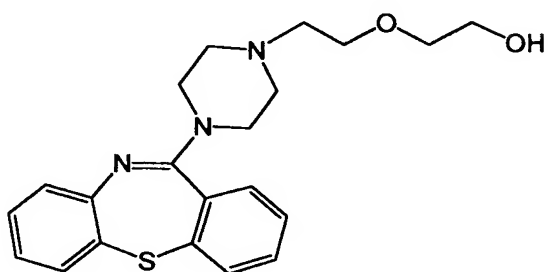
IR (KBr), cm^{-1} : 3320, 3075, 2945, 2870, 1575, 1415, 1335, 1130, 1085, 990, 795, 770.

^1H -RMN (CD_3OD), δ (ppm): 3.1-3.5 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$ 10), 3.5-3.9 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6.6 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ fumarate), 6.9-7.6 (m, 8H, Ar).

- . -

CLAIMS

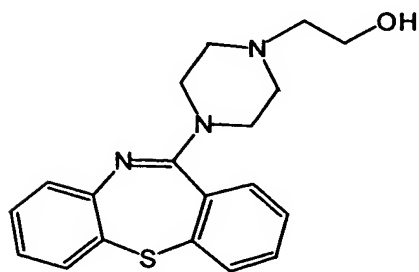
1. Procedure for obtaining 11-(4-[2-(2-
5 hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)-
dibenzo[b,f][1,4]thiazepine, of formula (I)



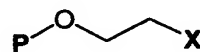
10

(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
characterised in that it comprises reaction between a
15 compound of formula (II) and a compound of formula (III):



(III)



(III)

20

in which X means a leaving group and P a protective group
of alcohols resistant to alkaline conditions, in the
presence of a base, followed by a step of deprotection

and, eventually, obtaining a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. Procedure according to Claim 1, characterised in that said reaction between said compound of formula (II) 5 and said compound of formula (III) is carried out by phase transfer in the presence of a phase-transfer catalyst.

3. Procedure according to Claim 2, characterised in that said phase-transfer catalyst is selected from among tetrabutyl ammonium bisulphate, Aliquat 336, tetrabutyl 10 ammonium iodide, 18-crown-6 ether.

4. Procedure according to Claim 2, characterised in that said phase-transfer reaction is carried out in the absence of organic solvent.

5. Procedure according to Claim 1, characterised 15 in that said base is an alkaline or alkaline-earth organic or inorganic base.

6. Procedure according to Claim 5, characterised in that said base is an alkaline or alkaline-earth hydroxide or carbonate.

20 7. Procedure according to Claim 6, characterised in that said base is an alkaline hydroxide in solid form or in aqueous solution.

8. Procedure according to Claim 1, characterised in that X is halogen or an alkylsulphonyloxy or 25 arylsulphonyloxy group.

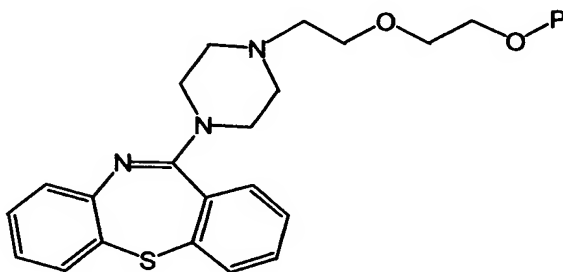
9. Procedure according to Claim 8, characterised in that X is a mesylate, triflate, nonaflate, tresylate, tosylate, brosylate or nosylate.

10. Procedure according to Claim 1, characterised 30 in that said protective group of alcohols P is of ether type.

11. Procedure according to Claim 10, characterised in that said protective group of alcohols P of ether type is selected from tetrahydropyranyl, benzyl and trithyl 35 (triphenylmethyl).

12. Procedure according to Claim 11, characterised in that said protective group of alcohols P of ether type is trithyl.

13. Procedure according to Claim 1, characterised in that said step of deprotection includes hydrolysis in acid medium of an intermediate of formula (IV):



(IV)

10

in which P has the meaning defined in Claim 1.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.